

Sistema Renina-Angiotensina y función antehipofisaria: ¿Interacción endocrina o modulación paracrina?

A. Yoldi, M. Monreal, J.M. Recio, A. Oleaga, J. Salvador, E. Moncada

Dpto. Endocrinología. Clínica Universitaria de Navarra.

RESUMEN

La identificación de componentes del sistema renina-angiotensina y receptores celulares para angiotensina II (Ag II) en las células hipotálamo-hipofisarias sugirió una posible modulación de Ag II en la secreción-hipofisaria. Esta influencia ha sido confirmada posteriormente tanto «in vivo» como «in vitro» evidenciándose un efecto potenciador de la secreción de hormona de crecimiento (GH) y ACTH, y variable sobre la secreción de prolactina (PRL). No se han observado modificaciones «in vivo» sobre TSH y gonadotrofinas. La administración de inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina disminuye los niveles periféricos de Ag II, produciendo una leve disminución de las concentraciones de GH y PRL. Sin embargo, el mecanismo por el que Ag II es capaz de modular la secreción adenohipofisaria aún permanece oscuro, desconociéndose si es un efecto directo o a través de factores hipotalámicos y, si existe una modulación endocrina o exclusivamente paracrina.

SUMMARY

The identification of elements of the renin-angiotensin system and ulterior demonstration of specific cellular angiotensin II (Ag II) receptors at hypothalamic-pituitary level has suggested the possibility that these peptide play a modulatory role on anterior pituitary secretion. Recent «in vivo» and «in vitro» studies provided confirmation of a stimulatory effect of the renin-angiotensin system on growth hormone (GH) and ACTH variable. Initial experiments indicate that there is no effect on TSH and gonadotrophins secretion. Treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors leads to a reduction of Ag II levels that results in slight decrease of PRL and GH concentrations. However, the mechanism by which Ag II is able to modulate anterior pituitary secretion still remains obscure. Both, indirect effects mediated through changes in neuropeptide secretion or a direct interaction on pituitary cells by a paracrine or endocrine mechanism emerge as possible hypothesis to explain this regulatory function.

INTRODUCCIÓN

La secreción hormonal hipofisaria está regulada fundamentalmente por la interacción de factores hipotalámicos, estimuladores o inhibidores, que junto con las señales periféricas representadas por los mecanismos de retroalimentación, determinan en cada momento la pulsatilidad y amplitud de dicha secreción hormonal, de acuerdo al predominio de uno u otro factor hipotalámico. Destacan como factores hipotalámicos estimuladores, el factor liberador de ACTH (CRF), el factor liberador de TSH (TRH), el factor liberador de hormona de crecimiento (GH-RH) y el factor liberador de gonadotrofinas (LH-RH). Dopamina y somatostatina son ejemplos de sustancias de origen hipotalámico con acción inhibitoria sobre la secreción de prolactina (PRL), hormona de crecimiento (GH) y hormona estimulante del tiroides (TSH).

Las neuronas aminérgicas que sintetizan neurotransmisores controlan la síntesis y secreción de los factores reguladores hipotalámicos. Así puede hablarse de una vía alfa-adrenérgica, colinérgica, serotoninérgica, dopaminérgica, etc. La activación o inhibición de estas vías de neurotransmisión resulta pues en diferente secreción peptidérgica hipotalámica.

Además de estas vías de transmisión hipotalámicas existen neuropéptidos capaces de modular la secreción hipofisaria de forma indirecta o menos intensa que los factores hipotalámicos. El mecanismo de acción de estos péptidos, parece ser mediado a través de un efecto paracrino, ya que casi en su totalidad son péptidos sintetizados a nivel hipotálamo-hipofisario. El control paracrino de la secreción hormonal hipofisaria (modulación de la secreción de una hormona por otra sintetizada en una célula próxima dentro de la misma glándula) ha sido estudiado con mayor intensidad recientemente.

El avance en los métodos de separación celular de las diferentes estirpes hipofisarias, y la posibilidad de realizar cultivos celulares con identificación de cada tipo celular mediante anticuerpos monoclonales, han hecho posible la realización de numerosos trabajos que ponen de manifiesto la importancia de estos neuropéptidos y sus acciones sobre las diferentes hormonas hipofisarias, que quedan reflejadas esquemáticamente en la tabla 1.

La presencia de un control paracrino de la secreción ha sido puesta de manifiesto tras el descubrimiento de afinidades topográficas entre diferentes estirpes celulares hipofisarias. Así, es conocida la relación existente entre las células lactotropas y gonadotropas (1) en la rata, con presencia de prolongaciones citoplasmáticas entre ambos tipos celulares, relación topográfica que traduce significación funcional. Es clásica la experiencia de Denef y cols. (1) en la que se observa una respuesta paradójica de PRL al estímulo con GHRH en cultivo celulares hipofisarios mixtos de células gonadotropas y lactotropas, experiencia no constatable en cultivos celulares exclusivos de elementos lactotropos. La experiencia sugiere una modulación paracrina de la secreción de PRL a través de las células gonadotropas.

Asimismo son conocidas las afinidades topográficas entre células somatotropas con corticotropas y tireotropas en hipófisis de rata (1).

Angiotensina II (Ag II) es un octapéptido sintetizado tanto a nivel del sistema nervioso central (SNC), como periférico y que ejerce funciones fisiológicas a ambos niveles. A

nivel central, Ag II interviene en el control de la tensión arterial sistémica (2 y 5), secreción de ADH (6 y 10) y oxitocina (11) por parte del lóbulo posterior hipofisario, y regula la ingesta de líquidos y sal (12 y 14). (Tabla 2).

A nivel periférico, Ag II forma parte del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, que influye en el control de la tensión arterial, por modificar la reabsorción de agua y electrolitos a nivel renal, y de control del tono simpático de arterias y arteriolas. Ag II «per se» produce crecimiento del músculo liso de la pared arterial (15).

La renina sintetizada en el aparato yuxtaglomerular estimula la síntesis del decapeptido angiotensina I (Ag I) a partir de su precursor el angiotensinógeno. Ag I se metaboliza en su mayor parte a Ag II tras su paso por el parénquima pulmonar por acción del enzima convertidor de la angiotensina. Ag II estimula la producción de aldosterona por la glándula suprarrenal (Tabla 3).

El receptor para Ag II se encuentra localizado en la membrana celular. Su mecanismo de activación consiste en inhibir la enzima adenilato ciclasa, siendo capaz de estimular 3 mensajeros intracelulares para la realización de sus acciones: AMPc, calcio y fosfatidil inositol (16).

La existencia de una síntesis cerebral de los componentes del sistema renina angiotensina, se sospechó al confirmarse la existencia de receptores y gránulos de secreción de los diferentes componentes de dicho sistema a nivel cerebral. En la actualidad están descritas la presencia de renina, Ag I y Ag II a nivel hipotálamo-hipofisario (17 y 20), en las células gonadotropas y lactotropas (20 y 24) en hipófisis de rata.

La primera observación en humanos la realizó Halica (25) y a partir de entonces existen evidencias de que los componentes del sistema renina-angiotensina poseen síntesis y receptores a nivel hipotálamo-hipofisario en humanos (26 y 30). Paglin y cols. (20) demuestran en cultivos celulares hipofisarios de rata, tras el marcaje de Ag II con I^{131} , la presencia de gránulos emisores de radioactividad en cada tipo celular, que puede coincidir con la presencia de receptores para Ag II, observando que las células lactotropas, corticotropas y tireotropas, presentan un elevado conteo de radioactividad frente a las gonadotropas y somatotropas, datos que correlacionan bien con la experiencia existente en trabajos de investigación en el control de Ag II en la secreción hormonal hipofisaria. Saint André y cols. (28) en un trabajo realizado en cultivo de células hipofisarias humanas encuentran componentes del sistema renina angiotensina fundamentalmente en células lactotrofas.

Existen datos anatómicos y funcionales que permiten afirmar el papel modulador de la secreción hipofisaria del octapéptido Ag II. El dato alcanza mayor relevancia por el uso cada vez más extendido en la práctica clínica de fármacos para el tratamiento de la hipertensión arterial y de la insuficiencia cardíaca, como son los inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina (IECA), capaces de disminuir la síntesis periférica de Ag II, péptido capaz de atravesar parcialmente la barrera hematoencefálica. De esta forma el tratamiento con IECA es un potencial modificador de la fisiología hipofisaria.

EFFECTO DE ANGIOTENSINA II SOBRE LA SECRECION DE PRL

Existen en la experimentación animal numerosas referencias al efecto potenciador de Ag II sobre la secreción de PRL por las células lactotropas tanto, «in vitro» (1,23,31-33) como «in vivo» (34-38). La presencia de receptores para Ag II en las células lactotropas ha sido confirmada en ratas y humanos, constituyendo esta estirpe celular como la de mayor densidad de receptores para Ag II.

Los resultados en la experimentación animal son homogéneos ya que tanto estudios «in vitro» como «in vivo» obtienen resultados similares: el efecto potenciador de la secreción de PRL parece deberse a un efecto directo de la interacción de Ag II a nivel de su receptor de membrana celular, ya que es bloqueado con la administración previa de saralasina, un inhibidor competitivo del receptor de Ag II.

Myers y cols. (36) y Steel y cols. (38) encuentran disminución de PRL tras la inyección intraventricular de Ag II en ratas; sin embargo el efecto es el contrario cuando la administración de Ag II se lleva a cabo por vía endovenosa.

También es conocido el efecto paradójico encontrado en cultivos mixtos de células lactotropas y gonadotropas, en los que se observa una respuesta de PRL tras el estímulo con GHRH, que puede ser bloqueado con saralasina (39 y 42). Existe controversia acerca del posible mecanismo de acción de esta respuesta paradójica, si bien parece tratarse de una modulación paracrina de Ag II sobre las células gonadotropas, estimulando la producción de inositol fosfato, que a su vez promueve la síntesis de PRL por las lactotropas (40).

La investigación efectuada en humanos ofrece resultados dispares. Los estudios efectuados en pacientes hipertensos en tratamiento con IECA muestran modificaciones en los niveles de PRL, tanto basales (43 y 44) como tras estimulación con metoclopramida (45), observando en ambos casos aumento de dichos valores.

En contraste con los estudios anteriores Denolle y cols. (46) no encuentran modificaciones en pacientes hipertensos tratados con captopril o enalapril, tanto basalmente como en respuesta a TRH y domperidon. Además no observa modificaciones de PRL tras la infusión endovenosa de Ag II en voluntarios sanos.

Resultados similares aportan Anderson y cols. (47) en pacientes hipertensos, ni tampoco documentan disminución de los niveles de PRL en pacientes hiperprolactinémicos tras tratamiento crónico con enalapril. En cambio, Winner y cols. (48) observan una reducción de la respuesta de PRL a la hipoglucemia en individuos sanos tratados con una dosis aguda de captopril o enalapril.

No existe acuerdo entre los diferentes autores para explicar el posible mecanismo de acción de esta modulación. El hecho de que los efectos de Ag II se bloqueen por saralasina habla en favor de un mecanismo directo a nivel celular (23, 38, 39 y 46). Otros autores proponen un mecanismo calcio dependiente (49). Las diferencias encontradas entre la experimentación «in vitro» e «in vivo» (38) sugieren una influencia hipotalámica en el efecto, ya que en los cultivos celulares no se encuentra presente la acción inhibitoria de dopamina sobre la secreción de PRL (50 y 51) sugiriéndose un posible efecto de Ag II sobre la secreción hipotalámica de dopamina. Estas mismas

diferencias encontradas en las modificaciones de GH, TSH y PRL, pudieran atribuirse a modificaciones del tono somatostatinérgico (38), si bien es necesaria su confirmación con estudios posteriores.

EFFECTO DE ANGIOTENSINA II SOBRE LA SECRECIÓN DE GH

La modulación de la secreción de GH por Ag II ha sido estudiada con menor profusión respecto a lo reportado en relación con la secreción de PRL. Aguilera y cols. (23) no encuentran modificaciones en la secreción de GH, tras la infusión de Ag II, en cultivos celulares hipofisarios de rata. Steele y cols. (50) observan en ratas ovariectomizadas, tras la infusión de Ag II intra ventricular e intravenosa, disminución de los niveles de GH, efecto reversible tras la inyección de saralasina. La administración conjunta de Ag II y domperidon intraventricular produce mayor depresión de los niveles de GH que la encontrada tras inyección única de domperidon. Estos resultados son difíciles de atribuir a una elevación del tono dopaminérgico ya que no existe evidencia de que la dopamina produzca una inhibición directa sobre GH, si bien son acordes con los resultados obtenidos con PRL.

Se ha constatado que la administración de renina intraventricular en ratas (52) tratadas previamente con metil-tirosina es capaz de aumentar el tono dopaminérgico. Steel y cols. (38) proponen un posible mecanismo a través de la implicación de somatostatina al observar las diferencias existentes «in vivo» e «in vitro». Encuentran incremento de la concentración de GH «in vitro» tras el estímulo con Ag II en hipófisis de ratas. La inmodificación de los niveles de TSH, que argumentaría en contra de esta teoría, puede deberse a que Ag II es capaz de estimular la secreción de TSH «in vitro», no observándose este efecto «in vivo» por el bloqueo de somatostatina.

Robberecht y cols. (53) observan también en ratas, que Ag II estimula la secreción de GH basalmente y en un medio con GH-RH, aunque existen fenómenos de desensibilización en esta respuesta. Este efecto estimulante es inhibido por la presencia de dexametasona de forma dosis dependiente. Dicha inhibición puede ser atribuida al efecto potenciador de dexametasona sobre las interacciones de las diferentes estirpes celulares entre sí, generando la liberación de factores capaces de inhibir la secreción de GH. Winner y cols. (48) encuentran una leve disminución de los niveles de GH tras hipoglucemia insulínica en los sujetos a los que se les administró una dosis aguda de IECA, si bien las diferencias encontradas nos son significativas.

Por último, Uberti y cols. (54), tras la administración endovenosa de Ag II a 7 voluntarios sanos, obtienen un incremento significativo del nivel de GH plasmática. Es conocido que la inyección endovenosa de Ag II produce aumento de serotonina (55) y de la actividad del sistema nervioso simpático (56), pudiendo explicarse a través de esta vía el hallazgo encontrado.

En contraste con la hipótesis de Steele y cols. (38) de la activación del sistema somatostatinérgico, no encuentran modificaciones de TSH, existiendo incrementos de GH, datos que no sustentan dicha teoría.

EFFECTO DE ANGIOTENSINA II EN LA SECRECIÓN DE ACTH

Existen evidencias de que Ag II es capaz de aumentar «in vitro» la secreción de ACTH (10, 23, 32, 57 y 58). Los experimentos «in vivo» muestran que la infusión de Ag II eleva los niveles plasmáticos de ACTH (59 y 60) y corticosteroides (60), si bien este último efecto sobre los esteroides es objeto de controversia (19 y 61). Esta disociación entre la elevación de ACTH y la no modificación de los de cortisol puede atribuirse al efecto vasoconstrictor directo de Ag II sobre el flujo cortical adrenal o por inhibición directa de la síntesis de cortisol (19).

La inyección de saralasina «per sé» aumenta los niveles de ACTH (62), con disminución del cortisol (60) y sin que enalapril sea capaz de modificar este efecto directo de saralasina (62).

Spinaldi y cols. (63) sugieren la participación del CRF endógeno, tras observar que la inyección de Ag II a ratas por vía parenteral, induce respuesta de ACTH e incremento de CRF endógeno medido en núcleos hipotalámicos. La misma experimentación realizada «in vitro» necesita de grandes cantidades de Ag II para obtener incrementos de CRF. Estos datos permiten concluir que la modulación de Ag II sobre la secreción de ACTH se debe a su acción hipotalámica facilitadora de la liberación de CRF, opinión también sostenida por Plotsky y cols. (64).

Existen estudios en la experimentación humana que valoran la modificación de la respuesta de ACTH a la hipoglucemia insulínica tras el tratamiento con IECA (48 y 65). Sin embargo en ambos casos las modificaciones de ACTH no adquieren nivel significativo. Al administrar ACTH exógena a voluntarios sanos se evidencia una caída del nivel de modulación por parte de Ag II en el estímulo de ACTH para la síntesis de aldosterona (65), aunque no puede excluirse una inhibición selectiva de Ag II a nivel celular adrenal (66). Finalmente, Uberti y cols. (54) demuestran una elevación significativa de ACTH plasmática tras la inyección endovenosa de Ag II a voluntarios sanos. El conjunto de trabajos publicados parecen orientar a una activación de Ag II sobre las neuronas hipotalámicas productoras de CRF, modulando así la secreción de ACTH.

EFFECTO DE ANGIOTENSINA II SOBRE LA SECRECIÓN DE TSH Y GONADOTROFINAS

Son escasas las evidencias que existen acerca de la influencia de Ag II sobre la secreción de TSH. La mayoría de los trabajos no muestran cambios significativos, dato que contrasta con los resultados del trabajo de Paglin y cols. (20) que mostraba una gran densidad de receptores para Ag II en las células tireotropas, llegando a afirmar que dichos receptores pudieran ser no funcionantes.

Aguilera y cols. (23), Gaillard y cols. (57) y Steele y cols. (22) no encuentran modificaciones de TSH tras la administración de Ag II en cultivo de células hipofisarias de rata. Steele y cols. (34) encuentran una discreta disminución de TSH tras la inyección intraventricular de Ag II a ratas ovariectomizadas; la administración de saralasina «per se» produce decrementos plasmáticos de TSH (34). Tampoco los niveles de TSH se

modifican tras la administración de Ag II intravenosa. Sin embargo «in vitro» Ag II es capaz de producir una elevación significativa de TSH. Estos resultados sugieren un efecto directo de Ag II sobre la hipófisis estimulando la secreción de TSH. La inyección intraventricular de Ag II produciría simultáneamente una secreción de somatostatina que bloquearía la respuesta de TSH. La inyección intraventricular de Ag II produciría simultáneamente una secreción de somatostatina que bloquearía la respuesta de TSH a Ag II. La disminución paralela de GH sustentaría esta hipótesis. Uberti y cols. (54), en humanos tampoco encuentran modificaciones de TSH tras la administración intravenosa de Ag II. A pesar de todo son necesarios más estudios para clarificar el papel de Ag II en la regulación fisiológica de la secreción de TSH.

También son escasos los datos existentes sobre el posible control de Ag II sobre las gonadotrofinas. Aguilera y cols. (23) y Steele y cols. (22) no encuentran modificaciones «in vitro». Steele y cols. (34) en ratas ovariectomizadas únicamente reportan incrementos significativos de LH tras la incubación de hemihipófisis con dosis bajas de Ag II. La experimentación «in vivo» no encontró modificaciones de las gonadotrofinas.

Todos los datos anteriormente descritos sugieren una modulación de Ag II sobre la fisiología adenohipofisaria. Queda por esclarecer si esta influencia es únicamente paracrina, a través de la Ag II sintetizada a nivel del SNC, o si nos encontramos ante una modulación endocrina propiamente dicha. La diferencia de resultados obtenidos en la experimentación «in vivo» e «in vitro» hace necesarios estudios posteriores con objeto de aclarar el mecanismo de acción de Ag II sobre las diferentes estirpes celulares. La experimentación en humanos es todavía escasa. La posible influencia de los IECA, tanto en administración aguda como en tratamientos crónicos, sobre la secreción hormonal hipofisaria, está aún por dilucidar.

BIBLIOGRAFIA

1. Deneff C. Paracrine interaction in the anterior pituitary. *Clinics in Endocrinology and Metabolism*. 1986. 1-32.
2. Ferrario C.M., Gildenberg P.L., McCubbin J.W. Cardiovascular effects of angiotensin mediated by the SNC. *Circ Res* 1972; 30: 257-65.
3. Reid I. At the brain, centrally acting drugs, their renin system and blood pressure regulation. *Frontiers of hypertension research*. New York. Springer 1981. 239.
4. Ganten D., Speck G. The brain renin-angiotensin system: a model for the synthesis of peptides in the brain. *Biochem. Pharmacol.* 1978; 27: 2379.
5. Ferrario C.M., Dickinson C. J., McCubbin J.W. Central vasomotor stimulation by angiotensin II. *Clin Sci* 1970; 39: 239-44.
6. Gagnon D.J., Cousineau D., Boucher P.J. Release of vasopressin by angiotensin II and prostaglandin E₂ from the rat neurohypophysis in vitro. *Life Sci* 1973; 12: 487-97.
7. Share L. Interactions between vasopressin and the renin-angiotensin system. *Fed proc* 1973; 38: 2267-71.
8. Mouw D., Bonjour J.P., Malvin R. y cols. Central action of angiotensin in stimulating ADH release. *Am J Physiol* 1971; 29: 1425.
9. Keill C., Summy-Long Severs W.B. Release of vasopressin by angiotensin II. *Endocrinology* 1975; 96: 1063-5.

10. Ramsay D.J., Keil L.C., Shape M.C. y cols. Angiotensin II infusion increases vasopresin, ACTH, and 11-Hydroxycorticoid secretion. *Am J Physiol* 19178; 234: 1266-71.
11. Lang R.E., Rascher W., Heil J. y cols. Angiotensin stimulates oxytocin release. *Life Sci* 181; 29: 1425.
12. Simpson J.B., Epstein A.N. Localization of receptors for the dipsogenic action of angiotensin II in the subfornical organ of rats. *J Physiol (Lond)* 1978; 276: 435-48.
13. Fitzsimmons J.T., Kucharczyk J., Richardg. Systemic angiotensin induced drinking in the dog: a physiological phenomenon. *J Comp Physiol.* 1978; 92: 581-608.
14. Fitzsimmons J.T. Angiotensin and other peptides in the control of water and sodium intake. *Proc R Soc Lond (Biol)* 1980; 210: 165.
15. Graner D. In: Murray R., eds. *Harper's Biochemistry*, 21 st ed. Norwalk, CT: Appleton and Lange, 1988.
16. Bagby S.P., Holden W. Angiotensin II stimulates proliferation of aortic endotelial cells. *Clin Res* 1988; 36: 259-A.
17. Deschepper C.F., Seidler C.D., Steele M.R. y cols. Further studies on the localization of angiotensin II-like immunoreactivity in the anterior pituitary gland of the male rat, comparing various antisera to the pituitary hormones and their specificity. *Neuroendocrinology* 1985; 40: 471-5.
18. Saavedra J.M., Fernández Pardal J. y Chevillard C. Angiotensin-Converting Enzyme in discrete areas of the rat forebrain and pituitary gland. *Brain Res* 1982; 245: 317-25.
19. Mukherjee A., Kulkani P., Mc Cann S.M. y cols. Evidence for the presence and characterization of angiotensin II receptors in rat anterior pituitary membranes. *Endocrinology* 1982; 110: 665-7.
20. Paglin S., Stukenbrok H., Jamieson J.D. Interaction of angiotensin II with dispersed cells from the anterior pituitary of the male rat. *Endocrinology* 1984; 114: 2284-92.
21. Naruse K., Takii Y., Inagamit T. Immunohistochemical localization of renin in luteinizing hormone producing cells of rat pituitary. *Proc Nat Acad Sci USA* 1981; 78: 7579-83.
22. Steele M.K., Brownfield M.S., Ganong W.F. Immunocitochemical localization of angiotensin immunoreactivity in gonadotrops and lactotrops of the rat anterior pituitary gland. *Neuroendocrinology* 1982; 35: 155-8.
23. Aguilera G., Hyde C.L., Latt K.J. Angiotensin II and prolactin release in pituitary lactotrophs. *Endocrinology* 1982; 111: 1045-50.
24. Sirett N.E., McLean A.S., Bray J.J. y cols. Distribution of angiotensin II receptors in rat brain. *Brain Res* 1977; 122: 299-304.
25. Haulica I., Hefco E., Rosca D. y cols. A renin-like activity in the human hypophysis. *Rev Roum Med Endocrinol* 1977; 15: 51.
26. Poth M.M., Heat R.G., Ward M. Angiotensin-converting enzyme in human brain. *J. Neurochem.* 1975; 25: 83-5.
27. Mukay M., Tokinata C., Hirose S. y cols. Biomedical and immunohistochemical localization of renin in human pituitary. *Lab Invest.* 1984; 51: 425-8.
28. Saint Andre J.P., Rohmer V., Alhenc-Gelas F. y cols. Presence of renin, angiotensinogen, and converting enzyme in human pituitary lactotroph cells and prolactin adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 231-7.

29. Hauger R.L., Aguilera G., Baukal A. y cols. Characterization of angiotensin II receptors in the anterior pituitary gland. *Moll Cell Endocrinol.* 1982; 25: 203-13.
30. Kettani S., Beldent V., Roussetet M.C. y cols. Presence of renin, angiotensinogen. angiotensin II, in the lamb anterior pituitary gland: immunocitochemical study after cryoultramicrotomy. *Histochemistry* 1991; 95 (6): 561-6.
31. Schramme C., Denef C. Stimulation of prolactin release by angiotensin II in superfused rat anterior pituitary cell aggregates. *Neuroendocrinology* 1983; 36: 483-5.
32. Capponi A.M., Favrod-Coune A.F., Gaillard R.C. y cols. Binding and activation properties of angiotensin II in dispersed rat anterior pituitary cells. *Endocrinology* 1982; 110: 1043-5.
33. Dufy-Barbe L, Rodríguez F., Arsault J. y cols. Angiotensin stimulates prolactin release in the rhesus monkey. *Neuroendocrinology* 1982; 35: 242-7.
34. Steele M., Negro Villar A. y McCann S.M. Effect of central angiotensin II on in vivo and in vitro release of prolactin and anterior pituitary gonadotrophins in ovariectomized rats. *Endocrinology* 1981; 109: 893-9.
35. Myers L. y Steele M. The brain renin-angitensin system and the regulation of prolactin secretion of female rats influence of ovarian hormones. *J. Neuroendocrinol*; 1: 299-303
36. Andersson K., Fuxe K., Agnati L y cols. Intraventricular injections of renin increase amine turnover in the tuberoinfundibular dopamine neurons and reduce the secretion of prolactin in the mate rat. *Acta Phisiol Scand* 1982; 116: 317-20.
37. Myers L.S. y Steele M.K. The brain renin-angiotensin system and prolactin secretion in the male rat. *Endocrinology* 1991; 129: 1744-48.
38. Steele M.K., Negro Villar A., y McCann S.M. Effect of angiotensin II on in vivo and in vitro release of anterior pituitary hormones in the female rat. *Endocrinology.* 1981; 109: 893-9.
39. Kubota T., Judd A.M. y MacLeod R.M. The paracrine role of angiotensin in gonadotrophin-releasing hormone-stimulated prolactin in rats. *J. Endocrinol.* 1990; 125: 225-32.
40. Jones T.H., Brown B.L. y Dobson P.R.M. Evidence that angiotensin II is a paracrine agent medianting gonadotrophin-releasing hormone-stimulated inositol phosphate production and prolactin secretion in the rat. *J. Endocrinol.* 1988; 116: 367-71.
41. Deschepper C.F., Crumrine D.A., Gonang W.F. Evidence that gonadotrophs are the likely site of production of angiotensin II in the anterior pituitary of the rat. *Endocrinology* 1986; 119: 36-43.
42. Giampietro O., Chisci R. Unusual prolactin response to luteinizing hormone-releasing hormone in some anovulatory women. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 49: 141-3.
43. McNabb W.R., Brooks B.A., Noormohamed F. y cols. The effect of enalapril on serum prolactin. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 15: 752-4.
44. Aberg H.E., Fritz G., Morlih C. The effect of captopril on the serum level of prolactin. *Med Sci Biochem* 1980; 8: 217.
45. Dupon A.G., Van der Niepen P., Wanhaelst L. Enhanced responses of plasma prolactin to metoclopropamide during chronic converting enzyme inhibition. *Horm Metab Res.* 1987; 19: 212-15.

46. Denolle T., Rohmer V., Saint Andre J.P. y cols. Effect of the circulating renin angiotensin system on prolactin release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 288-92.
47. Anderson P.W., Malrkey W.B., Salk J. y cols. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on prolactin responses in normal and hiperprolactine-mic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 518-22.
48. Winer L.M., Molteni A. y Molicht E. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on pituitary hormone responses to insulin induced hipoglycemia in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 256-9.
49. Malarkey W.B., Zuara B.J., De Groff V.L. Angiotensin II promotes prolactin release from normal anterior pituitary cell cultures in a calcium-dependent manner. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 713-7.
50. Steele M.K., McCann S.M., y Negro Villar A. Modulation by dopamine and stradiol of the centrals effects of angiotensin II on anterior pituitary hormone release. *Endocrinology* 1982; 111: 722.
51. Schrame C., Denef C. Stimulation of spontaneous and dopamine inhibite prolactin release from anterior pituitary reaggreate cell cultures by angiotensine peptides. *Life Sci* 1984; 34: 1651-8.
52. Fuxe K., Anderson y Ganten D. Evidence for the existence of angiotensin II-like immunoreactive central catecholamine pathways. In: Gross F., Vogel G., (eds) *Enzymatic release of vasoactive peptides*. Raven Press. New York p. 161.
53. Robberecht W. y Denef C. Stimulation and inhibition of pituitary growth hormone release by angiotensin II in vitro. *Endocrinology* 1988; 122: 1496-1504.
54. Uberti E.C., Trasforini G., Margutti y cols. Stimulation of growth and corticotropin release by angiotensin II in men. *Metabolism* 1990; 39: 1063-7.
55. Haulica I., Petrescu G., Stratone A. y cols. Possible functions of brain renin, in Ganten D, Printz M., Phillips M.I., cols (eds): *The renin angiotensin system in the brain*. Heidelberg, FRG Springevelag, 1982, pp
56. Sumners C., y Philliphs M.I. Central injection of angiotensin II alters catecholamine activity in rat brain. *Am J Phisiol* 1983; 244: R257-265.
57. Gaillard R.C., Grossman A., Gillies G. y cols. Angiotensin II stimulates the release of ACTH from dispersed rat anterior pituitary cells. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1981; 15: 573.
58. Sobel D., Bagnucci A. Angiotensin II mediated ACTH release in rat pituitary cell culture. *Life Sci* 1982; 30: 1281.
59. Spinedi E., Negro Villar A. Angiotensin II and ACTH release: site of action and potency relative to corticotropin releasing factor and vasopresin. *Neuroendocrinology* 1983; 110: 1043-45.
60. Rayyis S.S., Horton R. Effect of angiotensin II on adrenal and pituitary function in man. *J Clin endocrinol metab* 1971; 32: 539-46.
61. De Maria EJ., Lilly M.P., Cross J.S. y cols. Converting enzyme inhibition blocks the pituitary and adrenal-medullary, but no the adrenal cortical response to hemorrhage in dogs. (Abstract). *Procc of the 70 th annual meeting of the endocrine soc.*
62. Hodsman G.P., Zabłudowski J.R., Zoccali C. y cols. Enalapril and its lysine analogue: a comparison of acute and chronic effects on blood pressure, renin-angiotensin system and sodium excretion in normal men. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 17: 233-41.

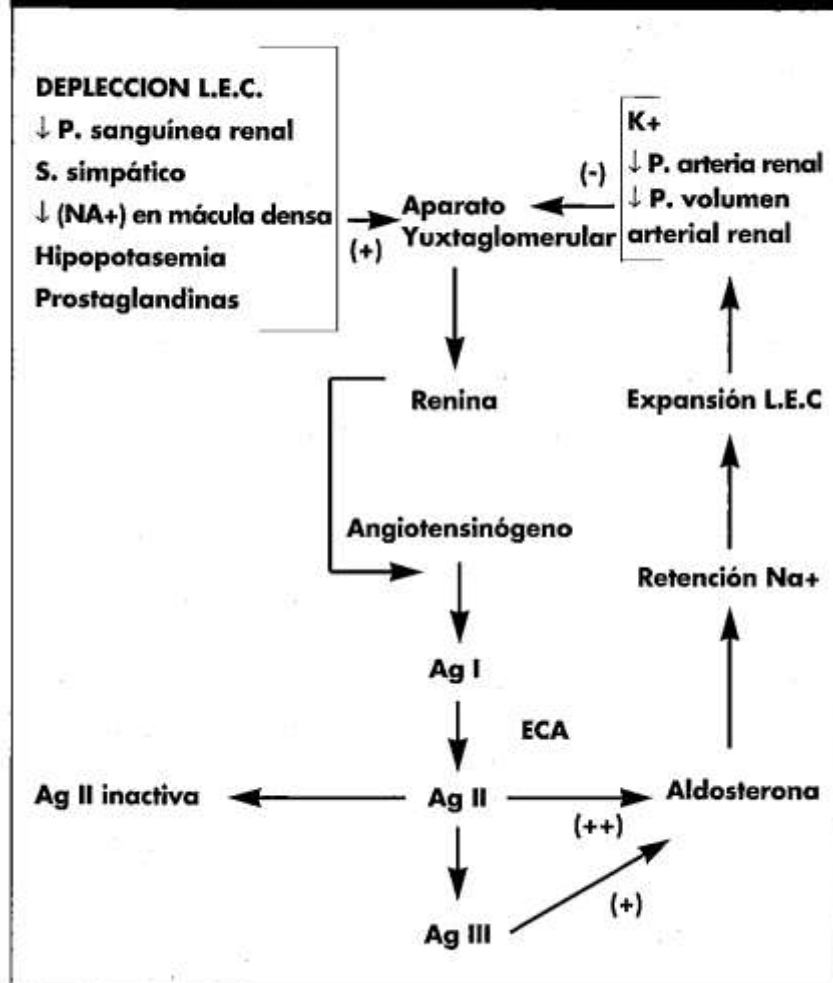
63. Spinedi E., Rodriguez G. Angiotensin II and adrenocorticotropin release: mediation by endogenous corticotropin-releasing factor. *Endocrinology* 1986; 119: 1397-1402.
64. Plostky P.M., Sutton S.W., Bruhn T.O. y cols. Analysis of the role of angiotensin II in mediation of adrenocorticotropin secretion. *Endocrinology* 1988; 122: 538-45.
65. Ramirez G., Ganguly A. y Brueggemeyer D. Acute effect of captopril on aldosterone secretory responses to endogenous or exogenous adrenocorticotropin. *J Clin Metab* 1988; 66: 46-50.
66. Parkinson C.A., Belton S.J., Pratt J.H. The effect of captopril treatment on potassium induced stimulation of aldosterone production in vitro. *J Clin endocrinol* 1984; 114: 1567.

Tabla 1. Neuropeptidos reguladores de la secreción adenohipofisaria en la rata	
Angiotensina II	
PRL	+
ACTH	+
β -2 endorfina	+
LH	+
FSH	+
Sustancia P	
PRL	+
LH	+
β -Endorfina	
TSH	+
Neurotensina	
PRL	+
TSH	+
Gastrina	
TSH	—
Secretina	
PRL	+
Motilina	
GH	+

Tabla 2. Acciones de angiotensina II a nivel central
Estimula la secreción de ADH y oxitocina
Regula la sede e ingesta de líquidos
Controla la tensión arterial por regulación del tono adrenérgico
Modula la secreción hormonal adenohipofisaria

Tabla 3

ESQUEMA FISIOLÓGICO DEL EJE RENINA - ANGIOTENSINA - ALDOSTERONA



L.E.C.: Líquido extracelular